



NEDERLAND

Ter inzage gelegde

Octrooiaanvraag No. 6 5 1 5 4 7 5

Klasse 124 bg 12 c 4 b 2 ( 124 bg 14 c ;  
124 ha 2 b 1 ; 124 ha 5 b ).

Int. Cl. C 07 c ( C 07 d ; A 61 k 3/00 ).

Indieningsdatum: 29 november 1965, Datum van ter inzagelegging: 9 juni 1966.  
24 uur.

De hierna volgende tekst is een afdruk van de beschrijving met conclusie(s) en tekening(en), zoals deze op bovengenoemde datum werden ingediend.

Aanvrager: Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals  
Meister Lucius & Brüning, te Frankfurt a.d. Main,  
Bondsrepubliek Duitsland.

Gemachtigde: Vereenigde Octrooibureaux (Ir. H.J. Kooy Jr. c.s.)

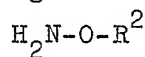
Ingeroepen recht van voorrang: 8 december 1964,  
Bondsrepubliek Duitsland,  
No. F.44 629 IVb/12a.

Korte aanduiding: Werkwijze voor het bereiden van  
sulfamylantranilzuoramiden.

Onderwerp van de uitvinding is een werkwijze voor het berei-  
den van sulfamylantranilzuoramiden met de algemene formule 1 van het  
formuleblad, waarin  $R^1$  een benzyl-, furylmethyl- of thenylgroep,  $R^2$   
een waterstofatoom of een al dan niet vertakte alkylgroep met 1 - 3  
koolstofatomen,  $R^3$  een waterstofatoom of een methoxygroep en X een  
chloor- of een broomatoom voorstellen, die gekenmerkt is, doordat  
men of

a) een dihalogeensulfamylbenzoezuuramide met de algemene formule 2,  
waarin Hal een halogeenatoom voorstelt, met een amine met de  
algemene formule  $NH_2R^1$  of

b) een reactief derivaat van een sulfamylantranilzuur met de algemene  
formule 3 met een verbinding met de algemene formule



65 15475

omzet.

Als uitgangsmaterialen met de algemene formule 2 voor de onder a) vermelde werkwijze komen bijvoorbeeld in aanmerking: de hydroxyamiden, methoxyamiden, ethoxyamiden, propoxyamiden of isopropoxyamiden van de volgende dihalogeensulfamylbenzoezuren: 3-sulfamyl 4,6-dichloorbenzoezuur, 3-sulfamyl 4,6-dibroombenzoezuur, 3-sulfamyl 4-chloor 6-broombenzoezuur, 3-sulfamyl 4-chloor 6-fluorbenzoezuur, 3-sulfamyl 4-broom 6-fluorbenzoezuur, waarbij de genoemde dihalogeensulfamylbenzoezuren bekend zijn. Voor de bereiding van de overeenkomstige hydroxy- of alkoxyamiden van deze sulfamylbenzoezuren met de algemene formule 2, waarin  $R^3$  een waterstofatoom voorstelt, zet men de genoemde dihalogeensulfamylbenzoezuren bij temperaturen tussen 80 en 100°C, eventueel onder toevoeging van dioxan als verdunningsmiddel, met overmaat thionylchloride om, destilleert men in vacuo niet-omgezet thionylchloride en oplosmiddel af en zet men het in de regel amorf verkregen carbonzuurchloride zonder verdere zuivering in waterige tetrahydrofuran bij temperaturen tussen 0 en 20°C met een overmaat van een amine met de algemene formule  $H_2N-O-R^2$  om. De omzetting kan ook voordelig met een equivalente hoeveelheid van het betreffende amine in pyridine worden uitgevoerd. In elk geval giet men na de omzetting het reactiemengsel uit in verdund azijnzuur en zuivert men het afgescheiden amide door herkristalliseren uit ethanol-water, benzeen of ethylacetaat-petroleumether. Als aminen met de algemene formule 4 komen bijvoorbeeld in aanmerking: O-methylhydroxylamine, O-ethylhydroxylamine, O-n-propylhydroxylamine of O-isopropylhydroxylamine.

Voor uitgangsmaterialen met de algemene formule 2, waarin  $R^3$  een methoxygroep voorstelt, worden de overeenkomstige 3-methoxysulfamyl 4,6-dihalogeensulfamylbenzoezuren op de bovenbeschreven wijze via het overeenkomstige zuurchloride in de overeenkomstige hydroxy- of alkoxyamiden omgezet. De bereiding van deze 3-alkoxysulfamyl 4,6-dihalogeensulfamylbenzoezuren is in Nederlandse octrooiaanvraag 65.08664 beschreven.

De halogeenuitwisselingsreactie met de aminen met de algemene formule  $NH_2R^1$ , benzylamine, furylmethyl- en thenylamine volgens a) wordt bij temperaturen tussen 50 en 120°C uitgevoerd. Het voorkeurs-temperatuurgebied bij de uitwisseling van een fluoratoom is 60 - 80°C

en bij de uitwisseling van een chloor- of broomatoom  $80 - 110^{\circ}\text{C}$ .

Voor de volledige omzetting is tenminste 2 equivalent van een amine met de algemene formule  $\text{NH}_2\text{R}^1$  nodig, daar een equivalent halogeenvanwaterstof moet worden gebonden. Voordelig kiest men echter een

5 overmaat van 3 - 5 equivalent van het amine, daar dan enerzijds de omzetting wordt versneld en anderzijds het reactiemengsel vloeibaar blijft, waardoor het toevoegen van een oplosmiddel overbodig is. Men

kan echter ook, in het bijzonder wanneer men de waardevolle amino-

10 componenten furylmethyl- of thenylamine moet laten reageren, slechts een equivalent van deze base gebruiken en als zuurbindend middel een tertiair amine, zoals pyridin, triethylamine of dimethylaniline en

eventueel nog een met water mengbaar indifferent oplosmiddel zoals methanol, ethanol, isopropanol, tetrahydrofuran, dioxan, ethyleen-

15 glycolmonomethylether of diethyleenglycoldimethylether toevoegen. Voor de opwerking giet men het reactiemengsel uit in verdund azijnzuur, waarbij de eindprodukten met de algemene formule 1 in de regel in kristallijne vorm worden afgescheiden. Ter verdere zuivering worden deze voordelig uit ethanol of ethanol-water, eventueel onder toevoeging van actieve kool, herkristalliseerd.

20 De werkwijze volgens de uitvinding is verrassend, daar niet kon worden voorzien, dat een carbonamidogroep, die in het algemeen geen uitgesproken activerend karakter bezit, het zich op de orthoplaats bevindende halogeenvanatoom zodanig activeert, dat het met de genoemde aminen gemakkelijk wordt uitgewisseld, terwijl het zich op de para-

25 plaats bevindende chlooratoom onbeïnvloed blijft. De onder a) vermelde werkwijze is echter minder geschikt voor de bereiding van de produkten volgens de uitvinding met de algemene formule 1, waarin  $\text{R}^2$  een waterstofatoom voorstelt, daar de overeenkomstige hydroxyamiden met de algemene formule 2 bij de voor het uit-

30 wisselen van halogeen benodigde reactietemperaturen reeds ten dele nevenreacties aangaan. De produkten volgens de uitvinding kunnen ook volgens de onder b) vermelde werkwijze worden verkregen door reactieve functionele derivaten van carbonzuren met de algemene formule 3 met aminen met de

35 algemene formule  $\text{H}_2\text{N}-\text{O}-\text{R}^2$  om te zetten. De ten grondslag liggende

carbonzuren met de algemene formule 3, waarin  $R^3$  een waterstofatoom voorstelt, zijn bekend. Die carbonzuren met de algemene formule 3, waarin  $R^3$  een methoxygroep voorstelt, zijn in Nederlandse octrooiaanvraag 65.08664 beschreven. Als reactieve derivaten van deze zuren met de algemene formule 3 komen vooral het symmetrische anhydride, een gemengd anhydride, het azide, geactiveerde esters, zoals de nitrofenylester, de cyaanmethylester, de thiofenylester, de N-hydroxyftaalimidoester en, indien  $R^1$  een benzylgroep voorstelt, ook het carbonzuurchloride in aanmerking. Verder kan men de geactiveerde tussenprodukten ook in situ met behulp van de uit de peptidechemie bekende condensatiemiddelen, zoals dicyclohexylcarbodiimide, carbonyldiimidazool, fosforoxychloride, diethylchlorfosfiet of tetraethylpyrofosfiet, bereiden.

Bijzonder voordelig is het gebruik van het symmetrische anhydride van een zuur met de algemene formule 3, daar dit uit het betreffende zuur met behulp van dicyclohexylcarbodiimide in tetrahydrofuran op eenvoudige wijze kan worden bereid, goed kan worden gekristalliseerd, willekeurig lang kan worden opgeslagen en bijna kwantitatieve opbrengsten aan carbonamide levert.

Het gemengde anhydride kan bijvoorbeeld door omzetting van het betreffende zuur met equivalente hoeveelheden chloormierezuurethylester en triethylamine in absolute tetrahydrofuran bij temperaturen tussen  $-10$  en  $0^{\circ}\text{C}$ , het chloride door omzetting met overmaat thionylchloride bij temperaturen tussen  $50$  en  $90^{\circ}\text{C}$  worden verkregen. De geactiveerde esters worden voordelig uit het chloride en de betreffende alcoholen door omzetting bij temperaturen tussen  $0$  en  $10^{\circ}\text{C}$  in een inert oplosmiddel bij aanwezigheid van een equivalent triethylamine bereid. Voor de bereiding van het azide wordt het chloride op gebruikelijke wijze in het hydrazide omgezet, waarna dit produkt bij  $0^{\circ}\text{C}$  met een equivalent salpeterigzuur wordt omgezet.

Om de produkten volgens de uitvinding volgens de onder b) vermelde werkwijze te bereiden, voegt men voordelig het reactieve derivat van de carbonzuren met de algemene formule 3 bij kamertemperatuur portiegewijs toe aan een oplossing van overmaat hydroxylamine, O-methylhydroxylamine, O-ethylhydroxylamine, O-n-propylhydroxyl-

amine of O-isopropylhydroxylamine en beeindigt men de omzetting van  
het chloride, azide of gemengde anhydride bij temperaturen tussen  
0 en 20°C. Voor de omzetting van het symmetrische anhydride en van de  
geactiveerde ester verwarmt men korte tijd op hoge temperatuur tot  
ongeveer 60°C, bij voorkeur tussen 30 en 50°C, tot het produkt volle-  
dig in oplossing is gegaan. Vervolgens verdunt men met water, stelt  
men met een zuur, bijvoorbeeld azijnzuur, de pH van het mengsel op  
7,0 tot 7,5 in en laat men het reactieprodukt met de algemene formule  
1 bij lage temperaturen, ongeveer 0°C, kristalliseren. Deze werkwijze  
geldt zowel voor het symmetrische anhydride van de uitgangsmaterialen  
alsook voor het overeenkomstige carbonzuurchloride, -azide of een  
geactiveerde ester van het carbonzuur.

De omzetting via een gemengd anhydride kan bij voorkeur,  
zonder isolering daarvan, worden uitgevoerd door equimolaire hoevee-  
heden van een zuur met de algemene formule 3 en chloormierezuurethyl-  
ester in absolute tetrahydrofuran op te lossen, bij 0°C de equimolaire  
hoeveelheid watervrij triethylamine toe te voegen en 10 minuten na het  
toevoegen, eveneens bij 0°C ineens een base met de algemene formule  
 $H_2N-O-R^2$  in 1,5 tot 2 molaire overmaat toe te voegen. Daarna laat men  
nog ongeveer 1 uur bij kamertemperatuur reageren, waarna men het  
reactiemengsel indamp, met water verdunt en het eindprodukt met de  
algemene formule 1 bij 7,0 - 7,5 laat kristalliseren.

De produkten volgens de uitvinding met de algemene formule 1  
onderscheiden zich door een zeer goede diuretische en saluretische  
werkzaamheid, lage kaliumafscheiding en zeer geringe giftigheid. Ten  
opzichte van bekende analoge verbindingen met soortgelijke structuur  
is, bij hetzelfde totale effect, de werkingsduur aanmerkelijk langer.  
De verbindingen volgens de uitvinding, in het bijzonder 4-chloor-N-  
[2-furylmethyl] 5-sulfamylmethoxyamide of -hydroxyamide, kunnen  
daarom bijzonder voordelig voor de therapie van oedeem worden gebruikt,  
wanneer een milde ontwatering is gewenst. De produkten volgens de  
uitvinding bezitten hypotensieve eigenschappen. Ze kunnen echter ook  
met hypotensiva voor de behandeling van hypotonie worden gecombineerd.

De produkten volgens de uitvinding kunnen zowel oraal alsook  
parenteraal worden toegediend. Ze kunnen voordelig met farmaceutisch

gebruikelijke dragers, zoals zetmeel, lactose, traganthgom en magnesiumstearaat tot tabletten, dragees, capsules of ook tot ampullen worden verwerkt.

Voorbeeld 1.

5. 4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuurmethoxyamide

In een oplossing van 2,0 g O-methylhydroxylamine in 50 cm<sup>3</sup> 50%<sup>'s</sup> waterige tetrahydrofuran brengt men bij kamertemperatuur 6,44 g van het symmetrische anhydride van 4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuur (10 mmol). Dit mengsel wordt 5 minuten op 60°C verwarmd, waarna het heldere reactiemengsel met 100 cm<sup>3</sup> water wordt verdund. De pH van het verkregen produkt wordt met 2 N soda op 7,5 ingesteld. Het methoxyamide wordt na 1 nacht staan bij 0°C afgezogen en met water gewassen. Er worden kleurloze prismas met een smeltpunt van 165°C verkregen. Opbrengst 3,1 g.

15. Het als uitgangsmateriaal gebruikte 4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuuranhydride kan als volgt worden bereid:

Aan een oplossing van 66,2 g 4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuur in 0,6 liter tetrahydrofuran voegt men 41,2 g dicyclohexylcarbodiimide toe. Na 18 uur staan bij kamertemperatuur vernietigt men het niet-omgezette carbodiimide door toevoeging van 10 cm<sup>3</sup> ijsazijn. Het neergeslagen dicyclohexylureum wordt afgezogen, waarna het filtraat wordt ingedampt. Het kristallijne ruwe produkt wordt door uitkoken met 0,8 liter ethanol van bijprodukten bevrijd. Vervolgens wordt het produkt in 0,2 liter dimethylformamide onder zacht verwarmen opgelost en bij kamertemperatuur door portiegewijs toevoegen van in totaal 2 liter water kristallijn weer neergeslagen. Na wassen met 50%<sup>'s</sup> dimethylformamide en water wordt met lucht gedroogd. Er wordt 38 g geelachtige prismas verkregen, die bij 183 - 185°C onder donker worden ontleden.

30. Voorbeeld 2.

4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuurhydroxyamide

Aan een oplossing van 13,8 g hydroxylaminehydrochloride (0,2

mol) in 40 cm<sup>3</sup> water voegt men onder koeling met ijs 40 cm<sup>3</sup> 5 N NaOH en vervolgens 60 cm<sup>3</sup> tetrahydrofuran toe. Aan dit mengsel wordt bij kamertemperatuur onder roeren portiegewijs 12,9 g van het symmetrische anhydride van 4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuur (20 mmol) toegevoegd, waarna nog 1 uur wordt nageroerd. Het na verdunnen van het reactiemengsel met 0,2 liter water en instellen van een pH van 7,5 met 2 N soda door meerdere uren koelen in ijswater kristallijn afgescheiden hydroxyamide wordt uit 100 cm<sup>3</sup> water herkristalliseerd. Men verkrijgt 4,3 g kleurloze kristallen, die bij 167°C ontleden.

Voorbeeld 3.

4-chloor N-[2-furylmethyl] 5-sulfamylantranilzuurethoxyamide

Een mengsel van 31,3 g 2,4-dichloor 5-sulfamylbenzoezuurethoxyamide (smeltpunt 207°C) (0,1 mol), dat bereid is uit 2,4-dichloor 5-sulfamylbenzoezuurchloride en O-methylhydroxylamine, wordt samen met 50 cm<sup>3</sup> furylmethyl onder roeren 1 uur op 100°C verhit. Vervolgens wordt het heldere reactiemengsel in 1,0 liter 5% 's azijnzuur uitgegoten, waarna het in vaste vorm afgescheiden condensatieprodukt uit 50% 's ethanol onder toevoeging van actieve kool wordt herkristalliseerd. Er wordt 22,5 g kleurloze prisma's met een smeltpunt van 194°C verkregen.

Voorbeeld 4.

4-chloor N-benzyl 5-sulfamylantranilzuurmethoxyamide

Aan een oplossing van 5 g O-methylhydroxylamine in 0,3 liter 80% 's tetrahydrofuran voegt men onder koeling met ijs en onder roeren 32,2 g 4-chloor N-benzyl 5-sulfamylantranilzuurchloride portiegewijs in 15 minuten toe. Direct daarna wordt het mengsel tot 1/3 van het oorspronkelijke volume ingedampt, met 0,1 liter water verdund, waarna de pH op 7,5 wordt ingesteld. Het kristallijn afgescheiden produkt wordt gezuiverd door herkristalliseren uit ethanol-water, onder toevoeging van ontkleuringskool. De opbrengst bedraagt 21,8 g. Het smeltpunt bedraagt 187°C.

Het als uitgangsmateriaal benodigde 4-chloor N-benzyl 5-sulfamylantranilzuurchloride kan als volgt worden bereid:

5 Aan een oplossing van 34,1 g 4-chloor N-benzyl 5-sulfamylantranilzuur in 100 cm<sup>3</sup> dioxan druppelt men bij 80°C onder roeren 20,0 cm<sup>3</sup> thionylchloride toe. Daarna wordt nog 15 minuten bij deze temperatuur nageroerd. Uit het tot kamertemperatuur afgekoelde reactiemengsel wordt het chloride door 0,3 liter petroleumether in de vorm van een olie neergeslagen, die bij wrijven met verse petroleumether door-

kristalliseert.

10 Voorbeeld 5.

4-chloor N-benzyl 5-sulfamylantranilzuurisopropoxyamide

Analoog aan voorbeeld 4 zet men 25 g O-isopropylhydroxylamine met 32,3 g 4-chloor N-benzyl 5-sulfamylantranilzuurchloride om en herkristalliseert men het amide uit ethanol-water. Er worden kleur-

15 loze prismas met een smeltpunt van 162°C verkregen. Opbrengst 22,5 g.

Voorbeeld 6.

4-chloor N-[2-thenyl] 5-sulfamylantranilzuurmethoxyamide

28,3 g 2-fluor 4-chloor 5-sulfamylbenzoezuurmethoxyamide (smeltpunt 220°C) (0,1 mol) wordt met 60 cm<sup>3</sup> 2-thenylamine 1 uur

20 onder roeren op een stoombad verwarmd. Men giet het reactiemengsel in 0,6 liter 10% 's azijnzuur uit, waarbij een lichtgele hars wordt afgescheiden, die in de loop van enkele uren bij kamertemperatuur door-

kristalliseert. Zuivering door herkristalliseren uit ethanol-water onder toevoeging van ontkleurigskool. Smeltpunt 168 - 169°C, opbrengst

25 19,0 g.



## C O N C L U S I E S

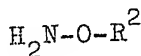
1. Werkwijze voor het bereiden van sulfamylantranilzuuramiden met de algemene formule 1 van het formuleblad, waarin  $R^1$  een benzyl-, furyl-methyl- of thenylgroep,  $R^2$  een waterstofatoom of een al dan niet vertakte alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen,  $R^3$  een waterstofatoom of een methoxygroep en X een chloor- of broomatoom voorstellen, met het kenmerk, dat men of

a) een dihalogeensulfamylbenzoezuuramide met de algemene formule 2, waarin Hal een halogeenatoom voorstelt, met een amine met de algemene formule



of

b) een reactief derivaat van een sulfamylantranilzuur met de algemene formule 3 met een verbinding met de algemene formule

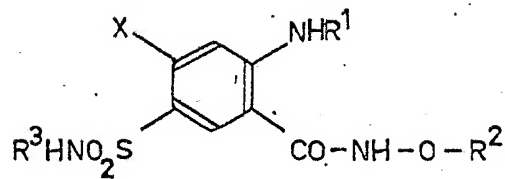


omzet.

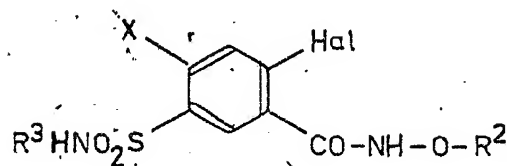
2. Werkwijze voor het bereiden van farmaceutische preparaten met diuretische en saluretische werkzaamheid, met het kenmerk; dat men verbindingen met de algemene formule 1, waarin  $R^1$  een benzyl-, furyl-methyl- of thenylgroep,  $R^2$  een waterstofatoom of een al dan niet vertakte alkylgroep met 1 - 3 koolstofatomen,  $R^3$  een waterstofatoom of een methoxygroep en X een chloor- of broomatoom voorstellen, eventueel gemengd met farmaceutisch gebruikelijke dragers of stabilisatoren, in een voor therapeutische toediening geschikte vorm brengt.

3. Gevormd voortbrengsel, vervaardigd volgens conclusie 2.

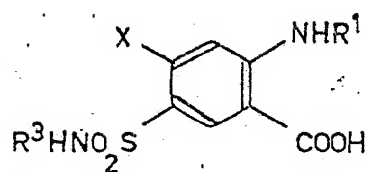
1



2



3



Farbwerke Hoechst Aktiengesellschaft vormals Meister Lucius & Brüning.

65 15 475